

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Policlinique de médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. Eric MARTIN

La goutte dans les hémopathies

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Norman ELSKY

de

New York (Etats-Unis d'Amérique)

Thèse N° 2529

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Policlinique de médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. Eric MARTIN

La goutte dans les hémopathies

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

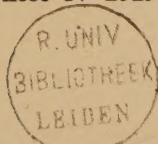
par

Norman ELSKY

de

New York (Etats-Unis d'Amérique)

Thèse N° 2529



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
Eric Martin, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 3 décembre 1957.

Le doyen:

Eric MARTIN

Thèse N° 2529

Nous désirons exprimer ici notre vive reconnaissance à Monsieur le Professeur Eric Martin pour son enseignement précieux et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider à cette thèse.

Nous tenons à exprimer à Monsieur le Docteur Emile Bonard, chef de clinique de la Policlinique de médecine, nos vifs remerciements et l'expression de notre gratitude pour les conseils précieux et pour l'aide qu'il nous a apportée dans l'élaboration de cette thèse.

A MES PARENTS.

*Qu'ils trouvent dans cette thèse l'expression de ma
profonde gratitude pour leurs encouragements
constants et leur sacrifices pendant mes années
d'études.*

A MA FEMME, *pour son encouragement et aide constants pendant
mes années d'études.*

La goutte dans les hémopathies

La goutte est une maladie du métabolisme d'origine inconnue, caractérisée cliniquement par des crises récidivantes d'arthrite aiguë, suivies de rémissions complètes; par la suite cette arthrite peut devenir chronique. On admet qu'elle est due à une anomalie du métabolisme des purines, prouvée par l'hyperuricémie et, généralement dans les phases ultérieures de l'affection, par les dépôts de cristaux d'urates de soude dans les tissus articulaires, périarticulaires et cutanés, parfois aussi dans les reins. Ces dépôts, aussi appelés tophi sont pathognomoniques pour l'affection.

Il y a deux formes de goutte, qu'on ne saurait distinguer cliniquement : les formes primaire et secondaire. La forme primaire, c'est celle qu'on observe habituellement. En ce qui concerne sa fréquence, on en a enregistré 0,8% sur 6000 malades de pratique privée et 0,8% sur 7500 cas consécutifs d'accidents dans l'industrie (2). Comparativement à l'arthrite, on a trouvé une proportion de 1,5% de goutteux dans un groupe d'arthritiques admis dans un hôpital militaire (3), resp. 3% (4,5) et 5% (6) dans d'autres groupes. Il existe une forte prédisposition héréditaire; on a noté dans 50 à 80% des cas (1) une tare familiale.

Comme autres facteurs qui interviennent dans la genèse de la goutte primaire, il faut citer l'âge, le sexe, les abus alimentaires, les traumatismes, certaines drogues, l'alcoolisme et les interventions chirurgicales.

La goutte secondaire est, comme son nom l'indique, un état physiopathologique consécutif à d'autres affections, surtout à des maladies du système hématopoïétique. Elle est beaucoup moins fréquente que la forme primaire.

Observation clinique

M.C.B., né en 1878 ne semble pas avoir eu d'antécédents pathologiques; on ne trouve pas non plus de dyscrasie dans sa famille. En 1944, alors qu'il a 66 ans, un examen médical révèle fortuitement une hépato-splénomégalie. En 1946, le malade a eu du melaena, qui n'avait été précédé que de peu de troubles digestifs. Une radiographie permit de diagnostiquer un ulcère du bulbe duodénal.

C'est en 1948 que se produisirent les premières crises de goutte. Celles-ci commencèrent au gros orteil gauche, puis la maladie se localisa aux autres orteils et aux chevilles.

En 1949 M.C.B. fut atteint d'une affection pulmonaire fébrile avec crachats purulents et cyanose de la face. On retrouva une hépatosplénomégalie prononcée, de l'hyperglobulie ($7.025.000$ érythrocytes par mm^3) qu'on traita par des saignées, de l'hyperleucocytose (17000 globules blancs par mm^3) et de l'albuminurie. Une crise d'angine de poitrine compliqua encore son état.

En 1950 survint une nouvelle poussée d'arthralgie; la splénomégalie s'était accentuée. L'année suivante se produisirent plusieurs crises de goutte typique avec tuméfactions articulaires. En 1952 M.C.B. souffrit d'une bursite olécranienne qui se développa lentement, d'abord à droite, puis à gauche.

En 1953, un examen du sang révéla une polyglobulie de $5.275.000$ et une leucocytose de 30500 . De nouvelles crises arthralgiques aux poignets, aux pieds et aux chevilles sont traitées par l'irgapyrine et l'alcacyl. L'année suivante, le malade fait un séjour à l'hôpital pour ces arthralgies.

L'examen révèle des télangiectasies et un peu de cyanose aux joues, une sclérose des artères périphériques, une

légère hyposystolie avec oedèmes, dyspnée modérée et râles de stase. Le foie est perceptible sur environ 12 cm, dépassant de 2 à 3 travers de doigts le rebord costal. La rate très hypertrophiée atteint l'ombilic. Les coudes sont très tuméfiés, les doigts déformés, les articulations phalangiennes épaissies. Il y a aussi une arthrite aiguë des chevilles, les trois derniers orteils douloureux à la mobilisation.

Examens de laboratoire :

Thymol, céphaline - cholestérol positifs	
Phosphatase alcaline	6,2 U.B.
Calcium	112 mg/l
Uricémie	104 - 120 mg/l

Analyse du sang :

Erythrocytes	4.900.000 par mm ³
Index colorimétrique	0.97
Leucocytes	28.350 ; 40750 par mm ³

Myélogramme du 14.IV.54

Erythropoïèse pauvre
Mégacaryocytes rares, normaux
Thrombogénèse normale
Myélocytes nombreux, surtout polynucléaires segmentés
Moelle peu active.

Myélogramme du 21.IV.54

Myélopoïèse bonne
Augmentation de polynucléaires segmentés
Mégacaryocytes normaux
Thrombogénèse normale
Thrombocytes (20.IV.54) 446000 par mm³

Splénogramme

Macrophages	0,5
Cellules pulpaies	0,5
Myélocytes	4,5
Eosinophiles	4,5
Basophiles	0,5
Lymphoblaste	0
Plasmocytes	0
" réticulés	0

Erythroblastes	2,5
Polynucléaires non segmentés	9,5
Polynucléaires segmentés	59,5
Monocytes	3
Jeunes lymphocytes	1
Vieux "	13,5
Mégacaryocytes	0,5

L'analyse des urines révèle quelques cylindres granuleux, des traces d'albumine qui disparaissent par la suite.

Electrophorèse (22.IV.54)

Protéines totales	74 g/l
Albumines	47,8 %
Globulènes α	7,8 %
" β	12,45%
" γ	19,2 %
" totales	52,2 %

La radiographie des chevilles et des fémurs révèle une atrophie osseuse.

Fond de l'oeil : sclérose vasculaire bilatérale, foyers dégénératifs blanchâtres le long de la veine temporale supérieure.

Status sanguin (Ponction sternale)

Forte leucocytose et leucoblastose, avec déviation à gauche et granulations peu marquées. Très légère eosinophilie.

Erythroblastes rares.

Megacaryocytes nombreux, avec noyaux festonnés et munis parfois de nucléoles. Cellules réticulaires augmentées.

Ponction splénique (6.II.57). On trouve parmi les spléno- et les lymphocytes de nombreux myélocytes et quelques érythroblastes avec de nombreux amas de thrombocytes.

Examens de laboratoire

Protéines	62 g/l
Thymol	33
Kunkel	32
Cholestérol	1,05 g/l
Graisse totale	473 mg %
Urée sanguine	0,48 mg %
Rouge rénal	23 %

Acide urique : 10,3, puis 9,7 mg %
Uricosurie oscillant entre 0,44 et 0,77 g/24 h.
Traces d'albuminurie.

Evolution de la goutte

Celle-ci s'est améliorée par 3, puis 2 mg de colchicine par jour. Les douleurs disparaissent, le malade peut marcher. La ponction olécranienne ramène une grande quantité d'acide urique.

On vide les oedèmes par du Diamox et de la Thiomérine; on prescrit une cure de digitaline et un régime approprié.

En juillet 1956 le malade souffre d'une recrudescence de la fatigue, sans céphalées, ni vertiges, ni douleurs, ni melaena, ni thrombose. Il se plaint d'asthénie et d'anorexie.

Examen :

Le malade est maigre; son visage est coloré, avec de nombreuses télangectasies, hyperémie du palais. Les lèvres sont cyanosées.

Status cardiovasculaire. Il y a une légère dyspnée. On entend un souffle proto-systolique apexien et mésocardiaque.

T A H 18/9 . Pouls 80

Status nerveux. La démarche est hésitante, la base de sustentation augmentée. Babinski négatif. Pupilles en légère miosis.

Status abdominal. La rate descend au-dessous de l'ombilic; elle est lisse, ferme, indolore. Le foie lisse, indolore atteint l'ombilic.

Status urogénital. Il y a parfois du retard à la miction.

Status ostéoarticulaire. Douleurs articulaires. L'épaule gauche douloureuse à perdu 50 % de sa mobilité. L'extension du coude est diminuée de 25 % et douloureux, le coude droit moins atteint. Il y a une bursite olécraniennne ferme et granuleuse à gauche, plus molle avec un centre dur à droite. Les deux poignets sont tuméfiés, chauds, douloureux et présentent une limitation de la mobilité. Les articulations des doigts sont tuméfiées et douloureuses, leur mobilité diminuée. On observe de nombreux tophi et des déformations des doigts. Aux genoux il existe de nombreux nodules pâles sur la face antérieure. La mobilité des deux chevilles est très diminuée. Enfin, on trouve des hallux valgus bilatéraux.

Radiographie des mains (13.VII.56) L'opacité du squelette est diminuée des deux côtés, surtout à droite. On note une déformation de l'épiphyse cubitale droite avec ostéophytose et remaniement de la structure osseuse assez bien délimitée. Au carpe se trouvent de

petits foyers ostéolytiques arrondis avec une petite destruction osseuse à la base du 5ème métacarpien du côté radial. Les articulations terminales, surtout à droite, présentent aussi des foyers d'ostéolyse. Il en est de même au niveau de l'articulation terminale de l'index et du médium.

Radiographie des pieds (5.II.57) L'opacité des segments osseux est diminué, mais irrégulièrement. Les phalanges des orteils sont en flexion, les phalanges basales en légère subluxation externe du côté gauche. Les contours de la tête du premier métatarsien ont disparu, on y voit des trabécules osseux, remplacés par de petites opacités nodulaires. Les espaces articulaires ont disparu du côté antérieur.

Evolution L'administration quotidienne de 4 gr. d'aspirine a soulagé les douleurs articulaires. On donne ensuite un mélange d'un gr. de benemid et de 2 granules de colchicine par jour; cette médication est continuée à la sortie de l'hôpital, mais les doses de colchicine sont espacées selon les besoins.

Le 9.III.1957 le malade est renvoyé d'urgence à l'hôpital pour une anurie aiguë qui s'est produite deux jours auparavant et qui s'accompagne de douleurs dans les deux loges rénales. Malgré l'insuffisance rénale (urée sanguine, 174 mg %, CO_2 : 12,5 MEq/l, phosphore 56 mg %, l'état général est satisfaisant. L'hyperuricémie (14,2 mg%) n'a pas aggravé l'arthropathie goutteuse.

Le malade est traité par du glucose en goutte à goutte, des antispasmodiques et du lagactil, et au bout de 48 heures, il peut émettre 50 cm³ d'urine; le sondage uréthéral permet de rendre perméables les uretères, encombrés de cristaux d'acide urique. Grâce au rétablissement de la diurèse on peut normaliser le taux de l'urée au bout de 8 jours; l'uricosémie redevient normale par l'administration de bénomide et de citrate de soude et atteint 7,2 mg % lors de la sortie.

Signalons que durant ce séjour à l'hôpital deux complications se sont produites, un flutter irrégulier, avec fibulations auriculaires, rapidement atténué par des injections intra-veineuses de cedilanid, puis une crise de goutte au niveau du gros orteil gauche, qu'on a pu couper par l'administration de colchicine (2 x 1 mg). Le malade a aussi présenté une légère tendance à l'hypercoagulabilité.

Le malade quitta l'hôpital, mais on lui prescrivit encore du bénomid (4 fois par jour - 1/2 comprimé), du citrate de soude (1 cuillerée à thé 4 fois par jour) et du Tromexan (1/4 comprimé 2 fois par jour).

Résumons brièvement l'évolution de la goutte et du syndrome hémato-humoral chez ce malade.

I. Goutte

Celle-ci a débuté en 1948 (70 ans) d'abord au gros orteil gauche, puis aux autres orteils et aux chevilles.

L'arthralgie revint en 1950 (72 ans) puis en 1951, année où se produisit une bursite olécraniennne à droite, puis à gauche.

De nouvelles crises douloureuses se produisirent aux poignets, aux pieds et aux chevilles, puis aux coudes et aux mains en 1953 et en 1954. Une radiographie pratiquée en 1954 révéla une atrophie osseuse des fémurs et des chevilles.

Le traitement (colchicine, alcacil) améliora l'état subjectif et objectif du patient et rendit la marche possible. Il y avait encore beaucoup d'acide urique dans le liquide de la ponction olécraniennne.

En 1956, lors d'un nouveau séjour à l'hôpital, le malade souffrit de douleurs articulaires et d'une diminution de la motilité articulaire; ce sont les coudes, les poignets, les articulations des doigts et des chevilles qui sont le plus atteints. Il y a double bursite olécraniennne, des tophi et déformations des doigts, des nodules pâles aux genoux et des hallux valgus bilatéraux. La radiographie révéla des foyers d'ostéolyse et d'ostéophytose aux coudes et aux carpes, ainsi qu'aux pieds.

L'administration de bénomid et de colchicine améliora l'état du malade.

En mars 1957, lors d'un nouveau séjour à l'hôpital, une nouvelle crise de goutte s'est produite au gros orteil gauche, mais put être coupée par l'administration de colchicine.

II. Syndrome hémato-logique Nous en résumons l'évolution sous forme de tableau.

1949	1953	1954	1956 11/VII	1956 16/VII	1956 23/VII	1957 4/II	1957 6/II	1957 8.II	1957 14.III
Erythrocytes	5275000	1900000	4790000	5210000	4995000	4080000		4460000	4300000
HLG			77 %	77 %	78 %	63 %		75 %	67 %
J. Col		0.97	0.87	0.73	0.79	0.79	aniscytose	0.85	0.77
Leucocytes- neutrophiles	30500	28350	48850	40700	42800	40330		31600	43770
segmenté			84 %	80 %	75,5 %	80 %		70 %	73 %
non segmenté			4 %	6 %	10 %	6 %		10 %	15 %
Eosinophiles			1 %	1,5 %	2 %	5 %		5 %	5 %
Basophiles			1 %	1,5 %	1 %	1 %		1 %	1 %
Lymphocytes			5 %	3 %	3,5 %	2 %		4 %	4 %
Monocytes			2,5 %	2 %	1,5 %	1 %		2 %	2 %
Métamyélocytes			1,5 %	1 %	4 %	-		-	-
Myélocytes murs			0,5 %	3 %	2 %	2 %		-	-
" jeunes			0,5 %	1 %	0,5 %	2 %		-	-
Promyélocytes			-	0,5 %	-	-		-	-
Myéloblastes				0,5 %	-	2 %		-	
Thrombocytes		446000	700000	900000	800000	520000		908000	513000
Réticulocytes			15 %					22 %	

On note que les érythrocytes ont diminué progressivement, tandis que les granulocytes ont augmenté progressivement. Les thrombocytes varient depuis les valeurs normales jusqu'àux valeurs très hautes.

DISCUSSION

Goutte consécutive à des affections de la lignée rouge

Sears (11) et Spence (12) ont décrit des cas de goutte consécutive à différentes maladies des globules rouges, telles que l'anémie macrocytique (7), l'anémie hémolytique (8.9.10), l'anémie de Cooley (15) et l'anémie pernicieuse. Les deux auteurs ont déclenché des accès aigus d'arthrite goutteuse chez des malades atteints d'anémie pernicieuse en traitant celle-ci par des fortes doses de foie; presque à 1/2 kg par jour pendant une période de 3 mois. Aucun des patients n'avait souffert auparavant de crises de goutte. En ce qui concerne les affections des globules rouges, c'est cependant dans la polyglobulie vraie (13-14) (16-24), soit primaire soit secondaire, qu'on l'observe le plus souvent. Videback (13) a constaté que la goutte survient chez 11 sur 125 malades atteints de polyglobulie vraie; sur ce nombre il y avait 74 hommes et 51 femmes. La fréquence relative de la goutte était de 9% dans les deux sexes. Tenney et ses collaborateurs (14) ont rapporté 8 observations de goutte dans une série de 168 malades souffrant de polyglobulie, tous des hommes.

MALADIES DE LA LIGNEE BLANCHE

Dans les maladies de la série blanche, la goutte a été vue en association avec la leucémie myeloïde (19, 25-28, 45), la leucémie lymphatique (30-32), la myelose aleucémique (29, 33, 34, 44), la myelose subleucémique (42) et la métaplasie myeloïde (41, 43).

La goutte comme complication d'une leucémie est extrêmement rare. Et pourtant l'on sait que l'uricémie est souvent augmentée au cours des leucémies. L'uricosurie l'est aussi et l'on peut voir de vraies crises de lithiase uratique au cours d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie libérant un excès de nucléoprotéines. En fait, nous n'avons pas relevé mention d'un cas de leucémie et de goutte dans toute la littérature de ces 5 dernières années.

Par contre, la goutte est mentionnée plus souvent en association avec la métaplasie myeloïde. (Wintrobe (39), Achenbach (40), Green et col. (48), Hickling (49)). Mais sa fréquence réelle est difficile à apprécier. Elle est indubitablement rare. Heilmeyer l'ignore. Jean Bernard déclare en connaître 2 cas (communication personnelle). Hickling sur 9 cas de métaplasie myeloïde qu'il rapporte en mentionne 2 qui se compliquaient de goutte. Quant à Wintrobe, il se contente de noter cette complication sans parler de sa fréquence. Enfin, Green, Conley, Ashburn et Peters (48) signalent simplement que "la goutte - et l'ulcère gastrique - sont eux aussi vus avec une fréquence croissante dans la métaplasie myeloïde comme dans la polyglobulie".

Etudiant un cas de métaplasie myeloïde, compliquée de goutte, Laster et Muller (41) lui administrent du glycocolle marqué (N15). De cette étude il semble que l'on ait pu déduire un accroissement de synthèse de nucléoprotéines - ce qui cadre avec la clinique -, l'acide urique marqué réapparaissant plus tard dans les

urines, en fonction de la durée de vie des cellules hématiques. On est certainement en droit d'admettre une corrélation entre cette perturbation du métabolisme unique, et cette hyperproduction de nucléoprotéines qu'entraîne la prolifération hématopoiétique.

Chez notre malade il est intéressant de noter que l'hyperuricémie semble être apparue au moment où la polyglobulie s'amendait pour laisser place à la métaplasie myeloïde.

Relation entre polyglobulie et métaplasie myeloïde

L'association, comme chez notre malade de polyglobulie, d'une métaplasie myeloïde avec splénomégalie importante et de goutte, n'est pas unique. Achenbach en rapporte aussi un cas. Mais, la goutte en moins, cette association semble assez fréquente, et suffisamment caractéristique pour que Steinfield et Berger (50) proposent, dans leur classement des métaplasies myeloïdes, un type particulier consécutif à la polycythémie. On aurait ainsi des métaplasies

1. primaires,
2. secondaires aux causes habituelles (ostéosclérose, cancer, lésions chimiques),
3. Séquelles de polycythémie.

Celles-ci seraient caractérisées par l'apparition d'une formule sanguine leucémoïde chez une ancienne polyglobulie qui souvent est parvenue à un stade anémique. Mais il n'y a pas de hiatus sanguin ou médullaire ce qui permet le diagnostic différentiel avec une vraie leucémie myeloïde.

On trouve des normoblastes dans le sang périphérique, ainsi que des plaquettes géantes. On trouve toujours dans ces cas-là la présence d'une très grosse rate.

Green et col. (48) signalent aussi que de nombreux cas de polyglobulie finissent avec un tableau de métaplasie myeloïde. Pour eux, la polyglobulie vraie, la métaplasie myeloïde, comme la soit-disant "leucémie à mégacaryocytes" seraient simplement l'expression d'un trouble prolifératif des précurseurs mésenchymateux du système hématopoiétique. Comment ne pas être tenté de rapprocher de ce trouble, celui du métabolisme des purines, responsable de la goutte ?

Physiopathologie de la goutte

Du point de vue physiopathologique la goutte est en connexion étroite avec des troubles du métabolisme, de l'excrétion et de la fixation de l'acide urique, en différents endroits du corps. L'acide urique présent dans l'organisme peut être divisé en deux parties, celui qui a été ingéré, ou portion exogène, et celui qui s'est formé dans l'organisme, soit au cours du métabolisme, de substances ingérées qui en constituent les stades préliminaires, soit par biosynthèse à partir de ses constituantes somatiques, que nous pouvons appeler forme endogène.

La forme exogène de l'acide urique est absorbée par le tractus digestif et devient ensuite une partie de la forme endogène.

Les précurseurs métaboliques ingérés sont des nucléoprotéines préformées. Ces nucléoprotéines sont d'abord désintégrées en nucléines, puis en acides nucléiques et enfin en mononucléotides. Les nucléotides, le phosphoriboside d'hypoxanthine, le phosphoriboside d'adénosine et le phosphodisoxymboside d'adénine sont désintégrés en hypoxanthine, qui est ensuite oxydée par la xanthineoxydase en xanthine. Les nucléotides phosphoriboside de guanine et phosphodisoxymiboside de guanine sont tous deux désintégrés en guanine, converti ensuite en xanthine par une enzyme, la guanase. La xanthine ainsi produite à partir de différentes bases puriniques est transformée par une enzyme, l'oxydase de guanine, en acide urique, qui s'ajoute aux réserves organiques. Voilà les métamorphoses des bases puriniques à partir des nucléoprotéines corporelles (35).

La partie endogène de l'acide urique du corps dérive de substances plus simples. Le glycocolle, acide aminé, est utilisé pour les atomes de carbone C₄, 5 et pour l'azote N₇; l'acétate pour les atomes de carbone C-2,8 et l'anhydride carbonique pour C₆ et les atomes d'azote 1,3,9 sont issus de la réserve générale de l'organisme en groupes aminés et en molécules d'ammonium (36).

La quantité totale d'acide urique de l'organisme provient des trois sources susmentionnées et se traduit par le taux d'acide urique du sérum sanguin; la teneur normale s'étend entre 2 et 5 mg/100 ml. de sang selon la méthode d'examen utilisée. Chez les malades atteints de goutte l'uricémie moyenne dépasse 6 mg par 100 ml. Toutefois l'existence d'une hyperuricémie chez les gouteux n'implique pas nécessairement que cet excès d'acide urique soit la

cause des crises d'arthrite aiguë, car nous trouvons aussi de l'hyperuricémie chez des malades souffrant de néphrite, de leucémie, d'anémie pernicieuse (37) sans que la goutte soit apparue ou ne se soit développée chez eux. On peut aussi trouver un excès d'acide urique dans le sang des parents de goutteux, sans symptômes ou signes quelconques de la maladie.

Stetten (38) a découvert une autre méthode pour déceler des désordres du métabolisme de l'acide urique dans la goutte. Il a montré, au moyen de l'injection intraveineuse d'un isotope de l'acide urique (méthode de dilution isotopique), que tout individu normal a une réserve d'environ 1200 mg d'acide urique dans les humeurs du corps, réserve qu'il appelle le dépôt miscible. Ce dépôt peut s'accroître considérablement chez les goutteux.

Yü et ses collaborateurs (16) ont démontré en administrant par voie buccale du glyocolle radioactif à des malades atteints de polyglobulie primaire essentielle, de polyglobulie primaire essentielle compliquée de goutte secondaire, de polyglobulie secondaire essentielle et de polyglobulie secondaire essentielle compliquée de goutte secondaire, que dans quelques cas de polyglobulie l'hyperuricémie et - ou bien - l'hyperuricosurie, peut être attribuée à la surproduction d'acide urique. L'étude de la vitesse avec laquelle le glyocolle radioactif est assimilé par l'acide urique, a montré un enrichissement lent et graduel en isotopes de ce dernier, le maximum étant atteint à la fin de la seconde semaine. Ces rythmes concordent avec la dégradation de la glycine en composantes puriniques des acides nucléiques intracellulaires et avec leur transformation biochimique en acide urique. On a pu prouver que des quantités excessives de glyocolle passaient par ces phases métaboliques, probablement pour satisfaire les exigences excessives imposées par l'augmentation de l'activité hématopoïétique.

On a trouvé que la vitesse de la transformation du glyocolle N-15 en acide urique urinaire dans la polyglobulie secondaire essentielle diffère de façon typique de celle constatée dans la polyglobulie primaire. Cette différence peut être en connexion avec l'hyperproduction de cellules de la série myéloïde associée avec les phases tardives des troubles de la prolifération myéloïde.

Dans la goutte primaire le glyocolle radioactif devient rapidement de l'acide urique, tandis que dans la goutte secondaire on a trouvé un rythme de transformation lent, ce qui suggère l'idée que, malgré les analogies de la symptomatologie clinique et de la réaction aux agents thérapeutiques, les étapes principales de la biosynthèse de l'acide urique de la goutte primaire et

secondaire différent et ont, par suite, des pathogénies dissemblables.

Yü et ses collaborateurs (40) ont montré, en employant le glyccolles N-15, que chez les sujets normaux 30 à 50 % de celui-ci peuvent être retrouvés dans l'urine durant les 10 jours suivants; environ, 0,3 % de cette substance se trouve dans l'acide urique urinaire. Le taux de l'isotope dans l'acide urique urinaire augmente rapidement jusqu'à un maximum, durant les 2 à 4 premiers jours, puis diminue. Si l'on administrait la même dose de glyccolles N-15 à des malades souffrant de goutte primaire, on a observé deux genres de réactions. Sur 4 de ces malades 2 excrétèrent de l'acide urique contenant de l'N-15 à un taux analogue à celui observé chez des sujets normaux. Chez deux autres patients l'accroissement maximum de l'acide urique en N-15 durant 2 jours était 3 - 5 fois aussi prononcé que chez les sujets normaux et fut suivi d'une diminution rapide de N-15. L'excrétion urinaire basale d'acide urique constatée chez ces deux derniers malades dépassait de beaucoup la norme. On peut interpréter ce fait en admettant que chez ces gouteux la synthèse directe excessive d'acide urique à partir des produits métaboliques antécédents passe par des stades dont le taux dépasse la réserve abondante en acides nucléiques. Dans la goutte secondaire l'acide urique urinaire a continué à augmenter en N-15 jusqu'au 10ème jour, après lequel le taux diminue. Ce fait incite à penser que dans la goutte secondaire le processus grâce auquel le glyccolles alimentaire fournit son azote à l'acide urique s'intensifie; tout ce processus dure une semaine ou davantage. Les auteurs ont admis que ce processus consiste en une assimilation du glyccolles par les purines contenues dans les érythroblastes et, parallèlement, à la maturation des érythrocytes, en une élimination subséquente d'acides nucléiques et en une oxydation des purines incluses dans ceux-ci et en leur transformation en acide urique. On croit que l'intervalle qui s'écoule entre l'ingestion de glyccolles N-15 et l'apparition du maximum d'acide urique - N-15 est en connexion avec le laps de temps qui passe entre l'incorporation du glyccolles dans les purines des érythroblastes et la disparition des acides nucléiques des cellules auxquelles ils sont fixés. L'anomalie de l'incorporation du glyccolles - N-15 dans l'acide urique qu'on a observée dans la goutte secondaire est, probablement, en connexion avec le métabolisme excessif des acides nucléiques qui caractérise la réaction polyglobulaire.

Laster et Müller (15), employant aussi le glyccolles N-15 dans un cas de métaplasie myéloïde, ont démontré qu'il y a incorporation d'une quantité beaucoup plus grande d'isotopes par

l'acide urique que normalement. Chez leur patient le taux de N-15 dans l'acide urique urinaire ne dépassait pas la norme avant le 6ème jour et atteignait un maximum le 15ème jour, maximum suivi d'une diminution, tandis que chez les normaux et les goutteux qui assimilaient des quantités normales ou accrues de N-15 dans l'acide urique, le maximum fut atteint en 2 à 3 jours. Les auteurs ont interprété ces résultats en admettant que chez ce malade le glycocolle alimentaire était assimilé en quantités accrues par les nucléoprotéines des globules sanguins et excrétés, sous forme d'acide urique, à une vitesse correspondant à la longévité des érythro- et des leucocytes. Ils sont d'avis que chez les malades atteints de leucémie et de troubles apparentés et qui présentent de l'hyperuricémie et de l'arthrite, il semble y avoir une surproduction d'acide urique due à une destruction excessive de globules sanguins, et un métabolisme rapide de nucléoprotéines. On s'attend à ce que ces patients, si on leur administre du glycocolle N-15, excrètent lentement l'isotope sous forme d'acide urique, contrairement aux goutteux qui assimilent anormalement vite l'N glycinique dans l'acide urique.

Benedict et al (46) ont étudié l'utilisation de l'azote du glycocolle alimentaire et son passage dans l'acide urique chez des sujets normaux et des malades souffrant de goutte primaire. Ils ont administré du glycocolle isotopique, à doses isolées, à des individus normaux et goutteux soumis à un régime pauvre en purines. Pendant la période subséquente on a étudié la répartition quotidienne de l'isotope dans les différentes fractions urinaires.

Tandis que les taux d'azote total d'azote et d'ammonium étaient identiques chez tous les sujets, les taux d'acide urique des patients goutteux différaient considérablement de la norme. La teneur de l'acide urique en N-15 atteignit un maximum plus élevé et diminua plus rapidement que dans les cas normaux, et la fraction d'isotope administré sous forme d'acide urique était bien plus grande chez les goutteux que chez les sujets normaux.

Ces résultats permettent de conclure que chez les goutteux le mécanisme de transformation du glycocolle alimentaire en acide urique est beaucoup plus rapide que chez les individus normaux, qu'une surproduction d'acide urique détermine l'augmentation pathologique de la réserve miscible d'acide urique.

Dans une autre étude sur l'utilisation de l'azote du glycocolle alimentaire pour la synthèse de l'acide alimentaire Benedict et al (47) ont subdivisé leurs malades en deux groupes: ceux qui excrétaient des quantités beaucoup plus grandes d'acide

urique dans l'urine après avoir observé un régime basal, et ceux dont l'excrétion restait dans les limites normales. Chez les patients du premier groupe, ils trouvèrent une concentration plus élevée de l'isotope que chez les sujets témoins. L'augmentation initiale du taux de N-15, ainsi que la diminution ultérieure, étaient beaucoup plus rapides. Le maximum fut atteint le second jour chez les malades et en 3 - 4 jours chez les témoins. Les premiers éliminaient toujours une proportion plus considérable d'N glycinique administré sous forme d'acide urique que les sujets normaux. Quant aux patients du second groupe, ils ne différaient guère de ceux-ci ou réagissaient comme les individus normaux.

Chez les malades excréant des quantités d'acide urique supérieures à la norme, on a pu démontrer une transformation anormalement rapide d'azote glycinique alimentaire en acide urique. Dans le second groupe, cette assimilation n'était pas frappante ou faisait défaut. On a constaté une corrélation très nette entre l'excrétion quotidienne d'acide urique dans l'urine et le taux de l'isotope ingéré retrouvé dans l'acide urique urinaire. Il semble qu'on peut, en gros, diviser les goutteux en deux groupes : ceux qui synthétisent anormalement vite l'acide urique et qui, avec une fonction rénale normale, tendent à excréter de grandes quantités d'acide urique dans l'urine et ceux qui se tiennent dans les limites normales à ces deux points de vue. Il reste à déterminer si cette différence résulte d'une dissemblance actuelle des processus pathologiques ou si elle exprime différents stades de même processus.

On a envisagé la possibilité que les malades goutteux dont l'acide urique ne s'enrichissait pas plus en isotopes que les sujets normaux puissent aussi produire des quantités excessives d'acide urique. Cette surproduction peut passer inaperçue si la réserve miscible est extrêmement abondante. Une réserve miscible très grande pourrait en incorporant l'acide urique récemment synthétisé diluer les isotopes. Chez le malade excréant des quantités normales d'acide urique, la réserve miscible était le 1500 mg - normalement 1100 mg environ. Ce taux ne différait pas assez de la norme pour qu'on pût envisager une surproduction chez ce malade.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Discussion du cas d'un malade de 78 ans qui est atteint depuis 8 à 9 ans d'une goutte aiguë qui évolue par poussées successives, qui se localise d'abord au gros orteil gauche, puis frappe successivement les chevilles, les coudes, les poignets, les mains, les genoux. Elle rétrocede à la suite du traitement (colchicine alcacyl), mais récidive et s'aggrave, entraînant une immobilisation (passagère) des jambes et des pieds, une ostéoporose et une ostéophytose de diverses articulations.

D'autre part, il faut souligner la polyglobulie, l'hyperleucocytose et l'hyperthrombocytose et les troubles de l'érythro- et de la leucopoïèse, qu'on a trouvés lors des différents séjours à l'hôpital.

Notons enfin que notre patient présente un ulcère du bulbe duodénal, une cardiopathie qui provoqua une crise d'angine de poitrine et des complications rénales (urémie), enfin une hépatosplénomégalie considérable due à l'affection sanguine.

La goutte est-elle en connexion avec ces états pathologiques ? On sait qu'elle peut être due à une polyglobulie, et chez notre patient cette relation semble évidente. Les deux affections (goutte et polyglobulie) ont évolué presque parallèlement, apparaissant presque simultanément; à chaque poussée de goutte on a observé un trouble marqué de l'hématopoïèse. D'autre part, il y a corrélation entre le métabolisme cellulaire des globules sanguins et le métabolisme des purines, dont l'acide urique est le dernier chaînon.

Peut-on admettre un lien causal entre la polyglobulie, la goutte et l'affection cardiaque du malade ? Il est difficile de se prononcer à ce sujet.

En plus il y a aussi un développement progressif de l'hémopathie vers la métaplasie myéloïde.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hunter, D. Price's Textbook of the Practice of Medecine, London, Oxford University Press
2. Kirkpatrick, J.E. Injury vs. Gout. Ind. Med. 1949, 18, 464
3. Goldstein, K. Analysis of 200 cases of arthritis admitted to an army hospital. New York Med. J. 1946, 46, 727
4. Furlong, J.J. Differential diagnosis of rheumatism; clinical study of 500 cases. California Med. 1949, 70, 472
5. Spener, G.N. Incidence of gout among arthritics. Marquette Med. Rev. 1949, 14, 57
6. Cecil, R.L. et Loeb, R.F. Textbook of Medecine, Philadelphia, W.B. Saunders, 1951
7. Sahai, H. Case of chronic gout with macrocytic anemia. J. Indian M.A. 1942, 11, 163
8. Dietrick, J.E. Association of congenital hemolytic icterus and gout. Int. Clinics 1940, 3, 264
9. Leschke, E. Hämolytischer Ikterus und Gicht. Med. Klin. Berlin 1922, 18, 896
10. Lambie, C.G. Juvenile gout in patient suffering from chronic erythronoclastic anemia of obscure origin, together with observations upon physical state of uric acid in blood and effects of splenectomy. M.J. Australia 1940, 1, 535
11. Sears, W.G. Gout during treatment of pernicious anemia. Lancet 1933, 1, 24

12. Spence, J.C. Liver and pernicious anemia. *Lancet* 1927, 2, 1026
13. Videbaek, A. Polycythemia vera. *Acta. Med. Scand.* 1950, 138, 179
14. Tenney, W.S., Polley, H.F., Hall, B.E. et Griffin, H.Z.
Polycythemia vera and gout. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 1945, 20, 49
15. March, H.W., Schlyen, S.M. et Schwartz, S.E. Mediterranean Hemopathic syndromes (Cooley's Anemia) in adults: study of family with unusual complications. *Am. J. Med.* 1952, 13, 46
16. Yü, T.F., Wasserman, L.R., Benedict, J.D., Bien, E.J., Gutman, A.B., Stetten, DeW. A simultaneous study of glycine-N-15 incorporated into uric acid and heme, and of Fe-59 utilization in a case of gout associated with polycythemia secondary to congenital heart disease. *Am. J. Med.* 1953, 15, 845
17. Davis, N.S. Polycythemia vera, gout, angulation of left ureter. *J.A.M.A.* 1929, 92, 1595
18. Isaacs, R. Pathologic physiology of polycythemia vera. *Arch. Int. Med.* 1923, 31, 289
19. Hickling, R.A. Gout, leukemia and polycythemia. *Lancet* 1953, 1, 57
20. Weber, F.P. Erythremia, with migraine, gout and intracardiac thromboses. *Lancet* 1934, 2, 808
21. Weber, F.P. Erythämie mit migräne, Gicht und Thrombophilie. *Klin. Wchnschr.* 1935, 14, 15
22. Reifenstein, G.H. Acase of erythremia, gout and subleukemic myelosis. *Am. J. Med. Sc.* 1939, 197, 215
23. Reifenstein, G.H. Final note on case of erythremia, gout and subleukemic myelosis. *Am. J. Med. Sc.* 1945, 210, 638
24. Yü, T.F., Weissman, B., Sharney, L., Kupfer, S., Gutman, A.
On the biosynthesis of uric acid from glycine N-15 in primary and secondary polycythemia. *Am. J. Med.* 1956, 21, 901
25. Paschen, A. Demonstration von Gichtpräparaten zu einem Fall von Leukämie. *Münch. med. Wochenschr.* 1902, 1069

26. Albutt, T.C. et Rollinston, H.D. System of Medecine, London 1907
27. Shorvon, L.M. Gout in Leukemia. Lancet 1947, 2, 378
28. Parker, G. Acase of splenic leukemia complicated with gout and albuminuria. Brit. M. J. 1907, 1, 1170
29. Mersky, C. Chronic non-leukemic myelosis. Arch. Int. Med. 1949, 84, 277
30. Pribam, J. Eulenberg's Real-Enzyklopädie du gesamten Heilkunde Leipzig, 1886
31. Schultz, A. Zur Frage der Beziehungen zwischen Leukämie und Gicht. Arch. f. Path. Anat. 1931, 280, 857
32. Gluckman, H. Leukämie und Gicht. Inaug. Dissert. Berlin, 1901
33. Hagedorn, K. Über einem Fall aleukämischer Myelose mit Osteosklerose und einer alten Gicht. Zeit. f. Klin. Med. 1926, 104, 124
34. Bornée, K. Ein Fall von aleukämische Myelose. Inaug. Dissert. Göttingen, 1921
35. Gutman, A.B. et Yü, T.F. Derangement of purine metabolism in gout. Adv. Int. Med. 1952, 5, 227
36. Baldwin, E. Dynamic Aspects of Biochemistry. Cambridge, Cambridge University Press, 1952
37. Harrow, B. Textbook of Biochemistry. Philadelphia, Saunders, 1950
38. Stetten, DeW. Pool of miscible uric acid in normal and gouty man, studied with aid of isotopic nitrogen. J. Mt. Sinai Hosp. 1950, 17, 149
39. Wintrobe, M.M. Clinical Hematology. Philadelphia, Lea et Febiger, 1956
40. Achenbach, W. Atypische Polycythämie, Myelosklerose und Gicht. Medezinische, 1955, 807
41. Laster, L. et Muller, A.F. Uric acid production in a case of Myeloid metaplasia associated with gouty arthritis. Am. J. Med. 1953, 15, 857
42. Brunner, H. Gicht und Leukämie. Zeit. f. Klin. Med. 1932, 121, 700

43. Silvestrini, R. Diagnostic study of aleukemic myeloid splenomegaly with gout, 2 cases. *Diagnosi* 1934, 14, 35
44. Vining, C.W. et Thomson, J.G. Gout and aleukemic leukemia in boy aged 5. *Arch. Dis. Child.* 1934, 9, 277
45. McEwen, T. Chronic myeloid leukemia associated with gouty tophi. *Glasgow M. J.* 1948, 31, 95
46. Benedict, J.D., Roche, M., Yü, T.F., Bien, E.J., Gutman, A.B., Stetten, DeW. Incorporation of glycine nitrogen into uric acid in normal and gouty man. *Metabolism* 1952, 1, 3
47. Benedict, J.D., Yü, T.F., Bien, E.J., Gutman, A.B., Stetten, DeW. Further study of utilization of dietary glycine nitrogen for uric acid synthesis in gout. *J. Clin. Invest.* 1953, 32, 775
48. Green, T.W., Conley, C.L., Ashburn, L.L., Peters, H.R. Splenectomy for myeloid metaplasia of the spleen. *New Engl. J. Med.* 1953, X, 11, 248
49. Hickling, R.A. Chronic non-leukemic myelosis. *Brit. M.J.* 1953, 2, 411
50. Steinfeld, L. et Berger, L.H. Myeloid metaplasia as a sequela of polycythemia. *Am. J. Med. Sc.* 1954, 228, 388
51. Lambie, C.G. et Davie, G.F.S. Chronic gout with anemia. *M.J. Australia* 1941, 1, 701
52. Davis, N.S. Erythremia and podagra. *Med. Clin. N. Am.* 1927, 11, 225
53. Ceconi, A. Leukemia and gout. *Minerva Med.* 1930, 1, 53, 101
54. Mittelman, D. Relation to leukemia. *Gyogyaszat* 1930, 70, 883
55. Franck, G. Leukosis and gouty arthritis. Case in child 11 years old. *Nordisk Medecin* 1944, 21, 605
56. Rosenthal, N., Bassin, F.H. Course of polycythemia. *Arch. Int. Med.* 1938, 62, 903
57. Gutman, A.B. Primary and secondary gout. *Ann. Int. Med.* 1953, 39, 1062

